Aus dem Fachbereich Klinische Forschung
der Schering A.G., Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. G. Laudahn

D A S S E R U M B I L I R U B I N G E S U N D E R I N A B H Ä N G I G K E I T V O N K O N S T I - T U T I O N E L L E N U N D P H Y S I O L O G I - S C H E N F A K T O R E N .

Eine Untersuchung an 1748 Werktätigen beiderlei Geschlechts.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

K r a u s e , Manfred

Ilmenau

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548901_0016

Aus dem Fachbereich Klinische Forschung
der Schering A.G., Berlin

Direktor: Prof. Dr. med. G. Laudahn

D A S S E R U M B I L I R U B I N G E S U N D E R I N A B H Ä N G I G K E I T V O N K O N S T I T U T I O N E L L E N U N D P H Y S I O L O G I S C H E N F A K T O R E N .

Eine Untersuchung an 1748 Werktätigen beiderlei Geschlechts.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

K r a u s e , Manfred

Ilmenau

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Prof. Dr. med. G. Laudahn

Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Günter Fuchs

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. März 1971

INHALT

I. EINLEITUNG 5

II. MATERIAL UND METHODEN . . 6

1. Versuchspersonen 6
2. Bilirubinbestimmung 8
3. Statistische Verfahren und Berechnungen. . 9
3.1. Kollektiveinteilungen 9
3.2. Verteilungsformen 9
3.3. Mittelwertvergleiche und Bilirubinnormalbereiche 10
3.4. Korrelationen und Regressionen 11
3.4.1. Prüfung auf Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Lebensalter 11
3.4.2. Prüfung auf Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Körpergewicht 11
3.4.3. Prüfung auf Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom relativen Zyklustag. . 12
3.4.4. Prüfung auf Abhängigkeit des Bilirubinspiegels von der Dauer des Klimakteriums. 12
3.5. Statistische Auswertungen 12

III. ERGEBNISSE 13

1. Verteilungsformen 13
2. Mittelwertvergleiche und Bilirubinnormalbereiche 18
3. Korrelationen 21
3.1. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Lebensalter 21
3.2. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Körpergewicht 23
3.3. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom relativen Zyklustag 24
3.4. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels von der Dauer des Klimakteriums 24

IV. D I S K U S S I O N 24

1. Bilirubinmittelwertvergleiche. 24

1.1. zwischen dem Männerkollektiv und dem Frauenkollektiv 24

1.2. zwischen den Kollektiven der menstruierenden und der klimakterischen Frauen. . 25

1.3. zwischen den Kollektiven der "gesunden" Frauen und der vorbelasteten Frauen. . . 25

1.4. zwischen den Kollektiven der Personen, die bestimmte Medikamente einnehmen bzw. nicht einnehmen 26

2. Bilirubinnormalbereiche. 29

3. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Lebensalter. 32

4. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Körpergewicht. 34

V. Z U S A M M E N F A S S U N G 36

L I T E R A T U R 37

I. E I N L E I T U N G

In den Jahren 1968 und 1969 wurde in 30 Berliner Betrieben und Dienststellen eine Reihenuntersuchung zur Erfassung unerkannter Leberschäden bei anscheinend gesunden Werktätigen durchgeführt [1]. Im Rahmen dieser Aktion konnte eine große Anzahl statistisch verwertbarer Angaben gesammelt werden, mit deren Hilfe es möglich wurde, detaillierte Untersuchungen über Normalbereiche klinisch interessanter Laborwerte durchzuführen. Ich hatte Gelegenheit, an dieser umfangreichen Arbeit teilzunehmen. Im Folgenden soll über das Serumbilirubin Gesunder in Abhängigkeit von konstitutionellen und physiologischen Faktoren berichtet werden. Erstmals stand für derartige Untersuchungen ein ausreichend großes und vor allem auch repräsentatives Kollektiv zur Verfügung. Eine Differenzierung in direkt und indirekt reagierendes Bilirubin wurde nicht vorgenommen. Es wurde ausschließlich das Gesamtbilirubin im Serum bestimmt. Die Anzahl der Untersuchten betrug 1748 Personen beiderlei Geschlechts.

Die dieser Arbeit zugrunde gelegten Fragestellungen sind folgende :

1. Sind Unterschiede im Bilirubingehalt zwischen dem Serum von Männern und dem von Frauen feststellbar?

2. Können aufgrund der durchgeführten Bilirubinbestimmungen die in der Literatur angegebenen Normalwerte für das Gesamtbilirubin im Serum (0,3 - 1,1 mg pro 100 ml Serum (19)) bestätigt werden?

3. Wie verhalten sich die Bilirubinwerte von menstruierenden und im Klimakterium befindlichen Frauen zueinander?

---

[1] Die Leiter der Untersuchung waren Prof. Dr.G. Laudahn sowie Dr. H.W. Muth und Dr. H.G. Weyer, beide von der II. Inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses, Berlin.

4. Hat die Art der beruflichen Arbeit einen Einfluß auf den Bilirubingehalt des Serums, je nachdem, ob diese Arbeit überwiegend im Sitzen ausgeübt wird oder ob sie überwiegend mit körperlicher Anstrengung verbunden ist?

5. In welcher Weise äußert sich eine Unterteilung in vorbelastete oder suspekte und "gesunde" Personen, die nach bestimmten Gesichtspunkten getroffen wurde und später mit allen Einschränkungen noch zu erläutern sein wird, im Bilirubinspiegel?

6. Wird durch die Einnahme von Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmitteln der Serumbilirubinspiegel verändert?

7. Besteht eine Abhängigkeit der Bilirubinwerte vom Lebensalter oder Körpergewicht der untersuchten Personen?

8. Zeigt der Bilirubinspiegel eine Abhängigkeit vom relativen Zyklustag oder von der Dauer des Klimakteriums?

II. M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

1. Versuchspersonen

Die Werktätigen aller Betriebe, in denen die Aktion stattfinden sollte, wurden 14 Tage vor Beginn durch Aushang auf die Möglichkeit zur freiwilligen Teilnahme hingewiesen. Unter den 1748 untersuchten Personen befanden sich 1149 Männer und 599 Frauen im Alter zwischen 15 und 65 Jahren. Infolge der Verschiedenheit der Betriebe, zu denen Verwaltungsdienststellen, technische und chemische Großbetriebe, Brauereien und

Fuhrbetriebe gehörten, und bei einer durchschnittlichen Beteiligung von 91 % der angesprochenen Arbeiter und Angestellten konnten alle wesentlichen Berufsgruppen in genügendem Umfang erfaßt werden.

Mittels Fragebogen, die von den Untersuchten selbst auszufüllen waren, wurden die Anamnesen erhoben. Zunächst waren das Geschlecht und das Lebensalter in vollen Jahren anzugeben. Sodann sollte Auskunft darüber gegeben werden, ob die berufliche Tätigkeit überwiegend im Sitzen ausgeübt wird oder ob sie hauptsächlich körperlicher Art ist. Im Hinblick auf eine spezielle Leberanamnese wurde gefragt, ob folgende Krankheiten bestanden haben oder bestehen: Akute Leberentzündung (Hepatitis), Gelbsucht, chronische Leberentzündung, Leberschrumpfung (Zirrhose), Gallenblasenentzündung, Gallenkoliken, Gallensteine und ob beim Probanden eine Gallenoperation vorgenommen worden ist. Ergänzend war hierzu zu vermerken, ob die Erkrankung gegebenenfalls einmal oder mehrfach aufgetreten ist und ob sie behandelt worden ist. Schließlich war anzugeben, ob vom Befragten nie, selten oder häufig Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmittel eingenommen werden.

Die Aktion fand in allen Betrieben in der Zeit von 7.30 bis 11^{00} Uhr statt. Das Untersuchungsteam bestand aus Ärzten und technischen Hilfskräften und blieb in seiner Zusammensetzung während der Gesamtdauer der Reihenuntersuchung unverändert. Die Probanden erschienen wunschgemäß nüchtern. Nach Entgegennahme und Kontrolle des ausgefüllten Fragebogens wurden Körpergewicht und Körpergröße gemessen. Bei noch menstruierenden Frauen wurde der gegenwärtige Zyklustag und die Zyklusdauer festgehalten, bei klimakterischen Frauen die bisherige Dauer des Klimakteriums. Darauf folgten die Blutentnahme und die körperliche Untersuchung. Bei dieser wurde besonders auf folgende Symptome geachtet, die Rückschlüsse auf Gallen- oder Lebererkrankungen zulassen: Ikterus der Skleren oder der Haut, Vergrößerung von Leber oder Milz, Druckempfindlichkeit der Leber oder

des Oberbauches, Spider Naevi und Palmarerytheme. Alle klinischen Befunde und das Laborergebnis wurden in einem Befundbogen eingetragen, der die gleiche Codierung wie der dazugehörende Fragebogen hatte, und mit diesem zusammen als Versuchsprotokoll der elektronischen Datenverarbeitung zugeführt.

Nach Anamnese und Untersuchungsbefund wurden Kollektive von "gesunden" und vorbelasteten oder suspekten Personen aufgestellt. Das Merkmal "gesund" besagte dabei nur, daß die Anamnese hinsichtlich der oben angeführten Fragen leer und die klinische Untersuchung ohne Befund war. Es sagt nichts darüber aus, ob eine andere, leberunabhängige Erkrankung bestand. Darüber hinaus wurden hier nur solche Personen eingereiht, die keine Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmittel einnahmen. Alle Probanden, die eine positive Leber- oder Gallenanamnese hatten oder einen pathologischen Untersuchungsbefund aufwiesen, wurden zu den Kollektiven der vorbelasteten oder suspekten Personen gerechnet.

2. Bilirubinbestimmung

Zur Bilirubinbestimmung wurde das nach Lösung der Stauung freifließende Venenblut verwendet. Bis zum Abschluß jeder Vormittagsuntersuchung wurden die Blutproben gesammelt, kühl gelagert und anschließend sofort aufgearbeitet. Es wurde das Gesamtbilirubin nach der von JENDRASSIK, CLEGHORN und GROF angegebenen Methode bestimmt (11) : 1,0 ml Serum, 2,0 ml Koffeinlösung und 0,5 ml Diazomischung wurden in einen Meßkolben pipettiert und nach Durchmischen 10 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschließend wurde mit Fehlingscher Lösung II auf 5,0 ml aufgefüllt. 5 Minuten später wurde bei 595 mμ und einer Schichtdicke von 1 cm der Meßwert gegen den Leerwert - 1,0 ml Serum, 2,0 ml Koffeinlösung, 0,5 ml 0,9-%ige Kochsalzlösung - photometriert und die Extinktion bestimmt. Die Bilirubinkonzentration wurde an einer Eichkurve abgelesen, die mittels Eichlösung (10 mg %) angelegt worden war.

3. Statistische Verfahren und Berechnungen

3.1. Kollektiv-Einteilungen

Nach den anamnestischen Angaben und den Untersuchungsbefunden wurden die untersuchten Personen in 15 Kollektive unterteilt. In der nun folgenden Übersicht gibt die Nummer hinter der Kollektivbezeichnung die Anzahl der Personen im Kollektiv an:

Koll. 1 :	Gesamtkollektiv	1748
Koll. 2 :	Männer (gesamt)	1149
Koll. 3 :	"Gesunde" Männer	413
Koll. 4 :	Vorbelastete oder suspekte Männer	443
Koll. 5 :	Männer, die ihre berufliche Tätigkeit überwiegend im Sitzen ausüben	734
Koll. 6 :	Männer, die überwiegend körperlich tätig sind	415
Koll. 7 :	Frauen (gesamt)	599
Koll. 8 :	"Gesunde" Frauen	111
Koll. 9 :	Vorbelastete oder suspekte Frauen	314
Koll.10 :	Frauen, die ihre berufliche Tätigkeit überwiegend im Sitzen ausüben	344
Koll.11 :	Frauen, die überwiegend körperlich tätig sind	255
Koll.12 :	Menstruierende Frauen	325
Koll.13 :	Frauen im Klimakterium	274
Koll.14 :	Personen, die Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmittel einnehmen	912
Koll.15 :	Personen, die keine Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmittel einnehmen	836

3.2. Verteilungsformen

Für das Alter der Probanden wurden im Gesamtkollektiv und gesondert in dem Männerkollektiv und dem Frauenkollektiv die theoretischen und die beobachteten Häufigkeitsverteilungen ermittelt. Im

Kollektiv der "gesunden" Männer und in dem der"gesunden" Frauen wurden die theoretischen und die beobachteten Häufigkeitsverteilungen der Bilirubinwerte dargestellt. Ebenfalls getrennt nach Geschlechtern wurde die beobachtete Verteilungsform der Körperuntergewichte und der Übergewichte festgehalten. Weiterhin wurden die Häufigkeitsverteilungen von relativem Zyklustag und Klimakteriumsdauer ermittelt.

3.3. Mittelwertvergleiche und Bilirubinnormalbereiche

In allen Kollektiven wurden die arithmetischen Bilirubinmittelwerte mit ihren Standardabweichungen und die geometrischen Mittelwerte mit ihren oberen und unteren Vertrauensgrenzen (95 %) errechnet. Durch Gegenüberstellung von 14 Kollektiven in 7 Kollektivpaaren wurde untersucht, ob zwischen bestimmten Kollektiven signifikante Unterschiede im arithmetischen oder geometrischen Bilirubinmittelwert bestehen. Unter folgenden Kollektiven wurde dieser Vergleich vorgenommen:

3.3.1. Koll. 2 (sämtliche Männer) und
Koll. 7 (sämtliche Frauen)

3.3.2. Koll.12 (menstruierende Frauen) und
Koll.13 (Frauen im Klimakterium)

3.3.3. Koll. 5 (sitzend tätige Männer) und
Koll. 6 (körperlich tätige Männer)

3.3.4. Koll.10 (sitzend tätige Frauen) und
Koll.11 (körperlich tätige Frauen)

3.3.5. Koll. 3 ("gesunde" Männer) und
Koll. 4 (vorbelastete oder suspekte Männer)

3.3.6. Koll. 8 ("gesunde" Frauen) und
Koll. 9 (vorbelastete oder suspekte Frauen)

3.3.7. Koll.14 (Personen, die Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmittel einnehmen) und
Koll.15 (Personen, die keine Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmittel einnehmen)

Aus den Kollektiven 3 und 8 wurden für Männer und Frauen getrennt, sowohl vom arithmetischen ($\bar{x}$) als auch vom geometrischen ($\log \bar{x}$) Mittelwert ausgehend, die Bilirubinnormalbereiche N errechnet:

$$N = \bar{x} \pm 2\,s$$
$$N = \log \bar{x} \pm 2 \log s$$

Die Entscheidung, ob die gefundenen Unterschiede zwischen den Mittelwerten der gegenübergestellten Kollektive Signifikanz aufweisen, wurde mit Hilfe des multiplen t-Tests (32) getroffen.

3.4. Korrelationen und Regressionen

3.4.1. Prüfung auf Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Lebensalter.

Es wurde im Gesamtkollektiv und in den Kollektiven 2 (sämtliche Männer) und 7 (sämtliche Frauen) untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen dem Alter der untersuchten Personen und ihrem Serumbilirubinspiegel besteht. Zur Sicherung des Ergebnisses wurde in allen drei Kollektiven durch Regressionsanalyse eine Prüfung auf Signifikanz vorgenommen.

3.4.2. Prüfung auf Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Körpergewicht.

Das Körpergewicht ist abhängig von Körpergröße, Lebensalter und Geschlecht. Für das "empirische Normalgewicht N" wurden aus dem Männerkollektiv (Koll.2) und dem Frauenkollektiv (Koll.7) für beide Geschlechter getrennt folgende Regressionsgleichungen errechnet:

Männer: $N = -81.993 + 81.476\ Gr + 0.763\ A - 0{,}00726\ A^2$

Frauen: $N = 2.898 + 15.780\ Gr^2 + 0.369\ AGr - 0{,}00120\ A^2 Gr^2$

Darin bedeuten: N = empirisches Normalgewicht (kg)
Gr = Körpergröße (cm)
A = Alter (Jahre)

Die Differenz zwischen dem tatsächlichen Körpergewicht und dem impirischen Normalgewicht gibt das Unter- bzw. Übergewicht eines jeden Probanden an. Es wurde sodann geprüft, ob eine Abhängigkeit besteht zwischen dem Körpergewicht der Personen und ihrem Serumbilirubinspiegel. Diese Untersuchung wurde in allen 15 Kollektiven durchgeführt. Sämtliche Ergebnisse wurden durch Regressionsanalyse auf Signifikanz geprüft.

3.4.3. Prüfung auf Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom relativen Zyklustag.

Der relative Zyklustag ist definiert als der Quotient aus Zyklustag und Zyklusdauer. Es wurde geprüft, ob eine Abhängigkeit des Serumbilirubinspiegels vom relativen Zyklustag der untersuchten Frauen besteht. Auch dieser Test wurde, ebenso wie der folgende, mittels einer multiplen Regressionsanalyse auf Signifikanz geprüft.

3.4.4. Prüfung auf Abhängigkeit des Bilirubinspiegels von der Dauer des Klimakteriums.

Analog der zuvor beschriebenen Untersuchung wurde getestet, ob sich der Bilirubingehalt des Serums mit zunehmender Dauer des Klimakteriums signifikant verändert. Dabei blieb unberücksichtigt, ob die Frauen auf physiologische Weise oder artifiziell in die Menopause gelangt sind.

3.5. Statistische Auswertungen

Die dualkodierten Lochkarten der Versuchspersonen, die alle Anamnese-, Befund- und Labordaten enthielten, wurden zunächst durch Kartensortiermaschinen nach den gewählten Kriterien selektiert. Die eigent-

liche elektronische Datenverarbeitung erfolgte auf IBM-Anlagen der Typen 360/30 und 360/40 mit neuen, dezimalkodierten Lochkarten, die je Proband folgende Informationen enthielten: Fall-Nummer, Körpergewicht in kg, Körpergröße in cm, Alter in Jahren, Gesamtbilirubin in mg %, vorwiegend ausgeübte Tätigkeit (sitzend oder körperlich), Leber-Gallen-Anamnese (positiv oder negativ), klinischer Untersuchungsbefund (positiv oder negativ), falls zutreffend: Einnahme von Schmerz-, Schlaf- und Beruhigungsmitteln und bei Frauen zusätzlich Zyklustag, Zyklusdauer in Tagen bzw. Klimakteriumsdauer in Monaten. Durch maschinelle Kartensortierung nach Spalteninhalten sowie durch ein Auszähl- und Stanzprogramm wurde das Gesamtkollektiv in die unter 3.1. aufgeführten Teilkollektive zerlegt. Die Prüfung der Verteilungsformen der Meßwerte sowie der Abhängigkeiten erfolgte im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Teilkollektiven. Es wurden multiple Regressionsanalysen mit automatischem Abbau durchgeführt sowie die arithmetischen und geometrischen Mittelwerte und die Korrelationskoeffizienten zwischen allen Variablen berechnet (32). Die Entscheidung, ob eine statistische Signifikanz vorliegt, wurde aufgrund von 5 % Irrtumsrisiko ($p < 0{,}05$) getroffen.

III. E R G E B N I S S E

1. Verteilungsformen

Die beobachtete Verteilung der Werte für das Lebensalter im Gesamtkollektiv und gesondert im Männer- und Frauenkollektiv entspricht in erster Näherung einer Gleichverteilung (Abb. 1-3). Die Verteilungsform der Bilirubin-

werte, bestimmt in den beiden Kollektiven der "gesunden" Männer und Frauen, ist am besten als logarithmische Normalverteilung zu beschreiben (Abb. 4 und 5). Die Verteilungsformen der Werte für das Körpergewicht im Männerkollektiv und im Frauenkollektiv sowie die Häufigkeitsverteilung des relativen Zyklustages und der Klimakteriumsdauer sind in den Abbildungen 6 bis 9 dargestellt.

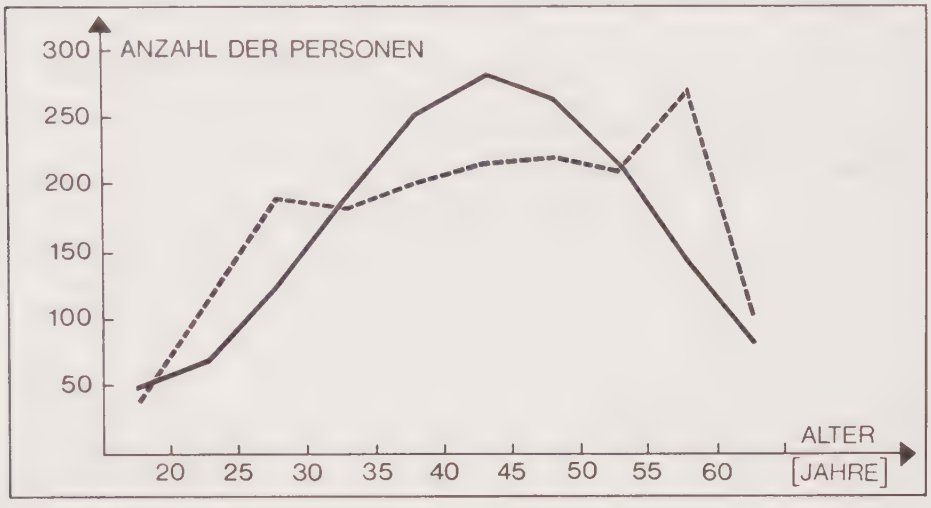

Abbildung 1: Theoretische (ausgezogene Linie) und beobachtete (gestrichelte Linie) Häufigkeitsverteilung des Lebensalters der Personen im Gesamtkollektiv (Koll.1).

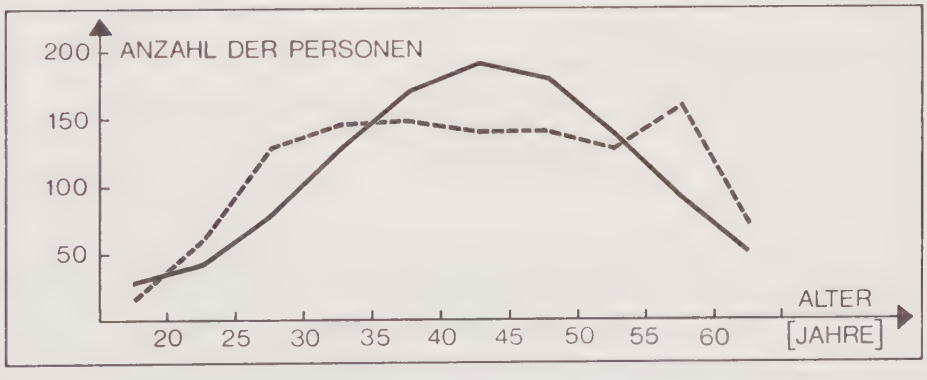

Abbildung 2: Theoretische (ausgezogene Linie) und beobachtete (gestrichelte Linie) Häufigkeitsverteilung des Lebensalters der Personen im Männerkollektiv (Koll.2).

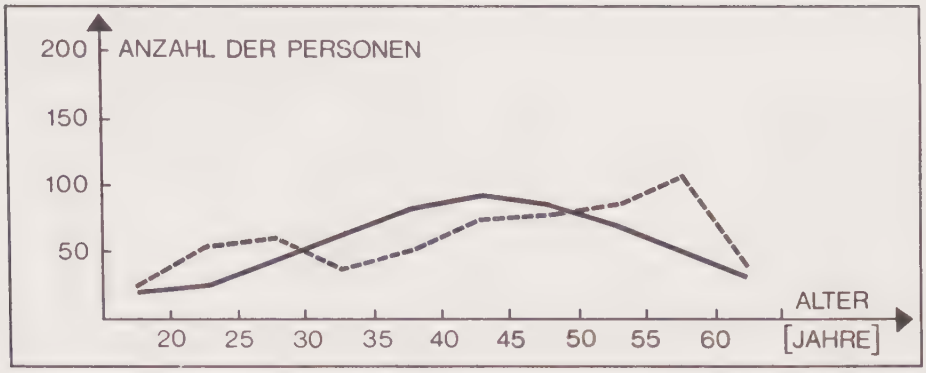

Abbildung 3: Theoretische (ausgezogene Linie) und beobachtete (gestrichelte Linie) Häufigkeitsverteilung des Lebensalters der Personen im Frauenkollektiv (Koll.7).

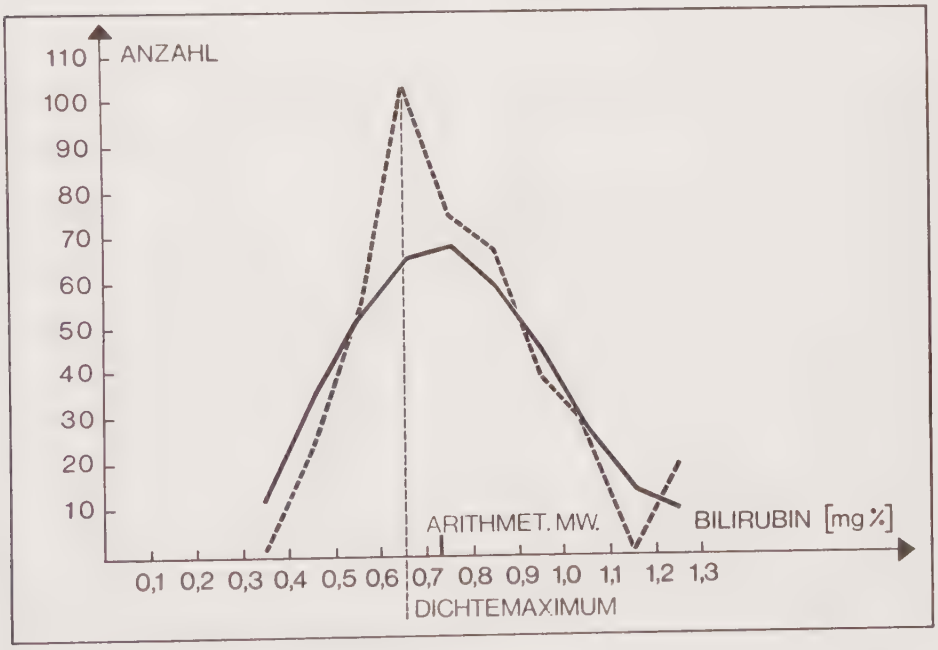

Abbildung 4: Theoretische (ausgezogene Linie) und beobachtete (gestrichelte Linie) Häufigkeitsverteilung der Bilirubinwerte im Kollektiv der "gesunden" Männer (Koll.3).

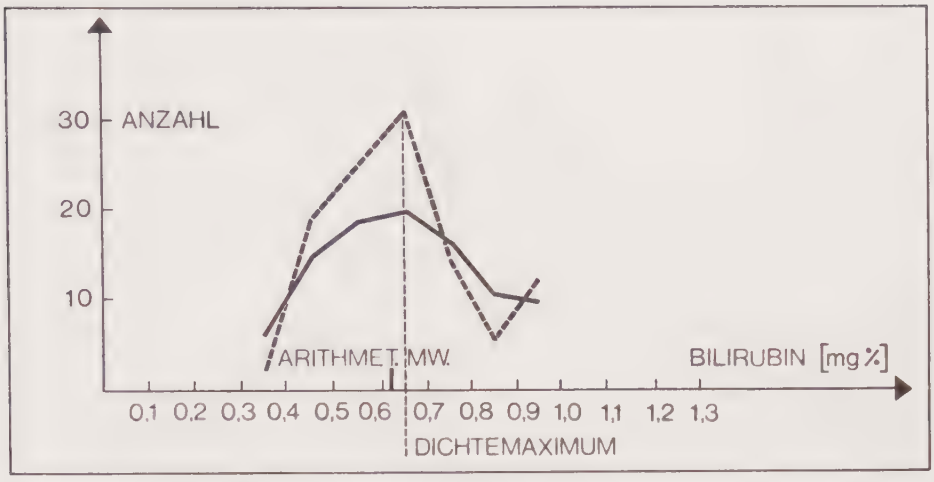

Abbildung 5: Theoretische (ausgezogene Linie) und beobachtete (gestrichelte Linie) Häufigkeitsverteilung der Bilirubinwerte im Kollektiv der "gesunden" Frauen (Koll.8).

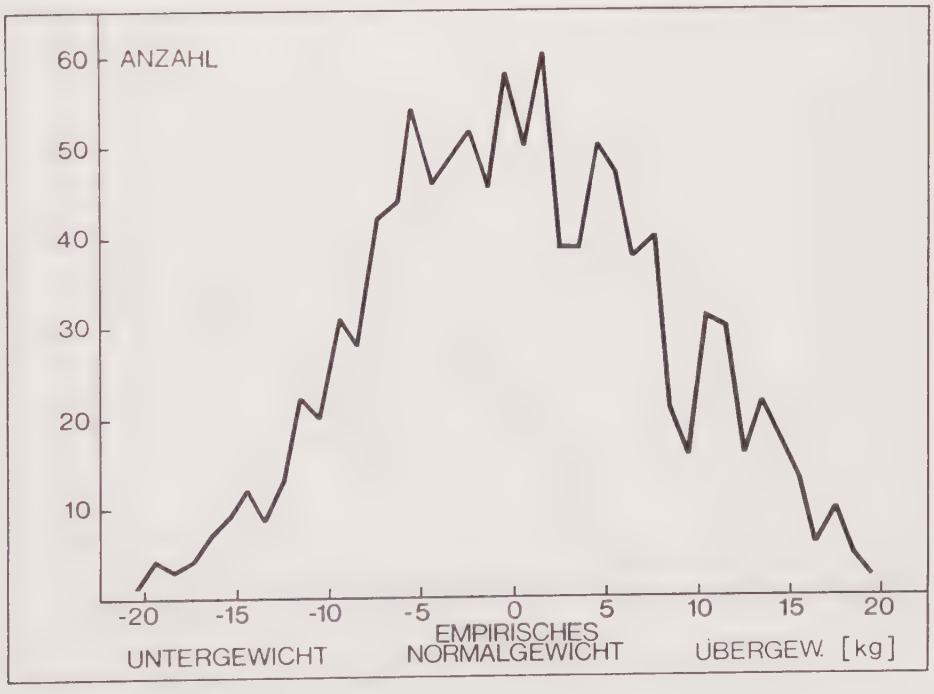

Abbildung 6: Beobachtete Häufigkeitsverteilung der Körperuntergewichte und Übergewichte im Männerkollektiv (Koll.2).

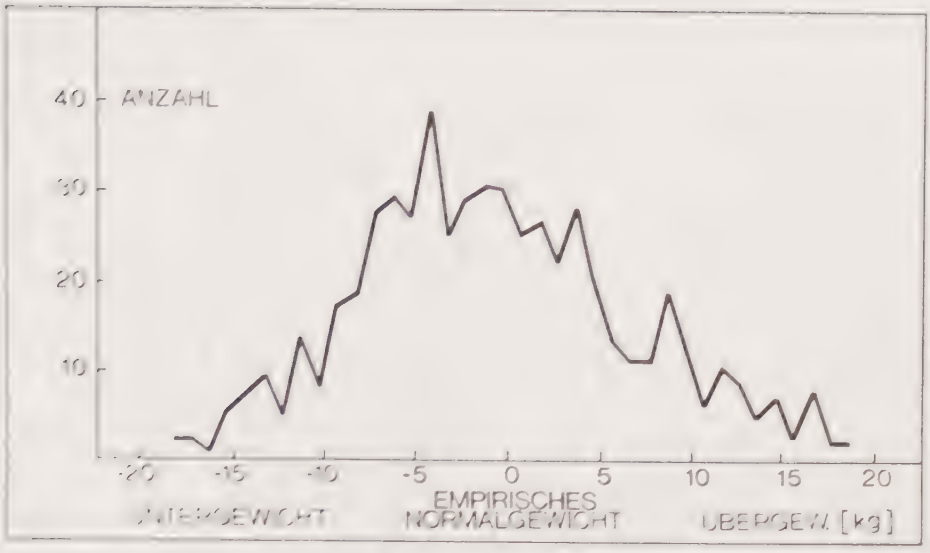

Abbildung 7: Beobachtete Häufigkeitsverteilung der Körperuntergewichte und Übergewichte im Frauenkollektiv (Koll.7).

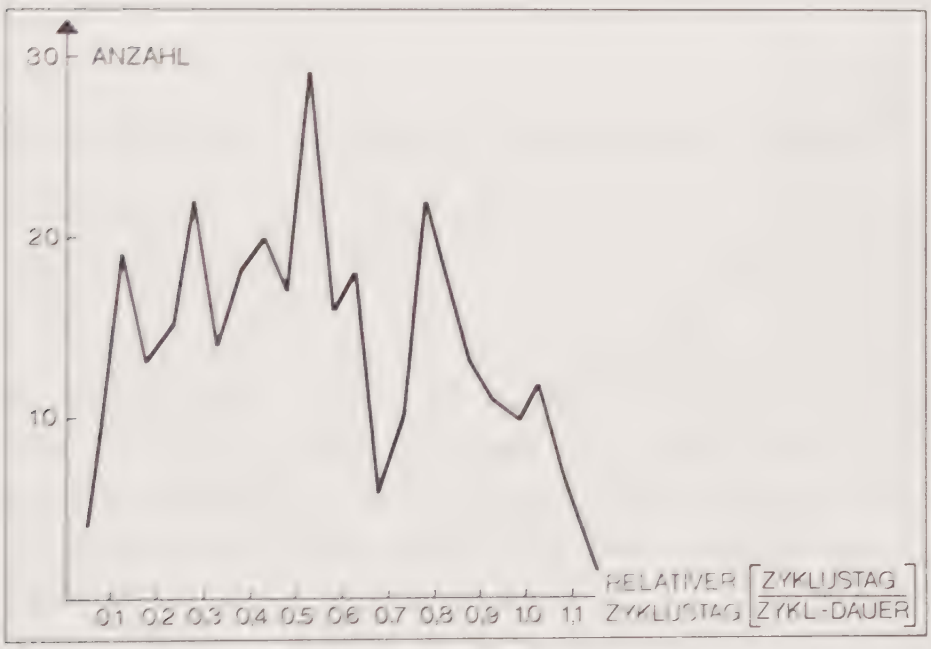

Abbildung 8: Beobachtete Häufigkeitsverteilung des relativen Zyklustages im Kollektiv der menstruierenden Frauen (Koll.12).

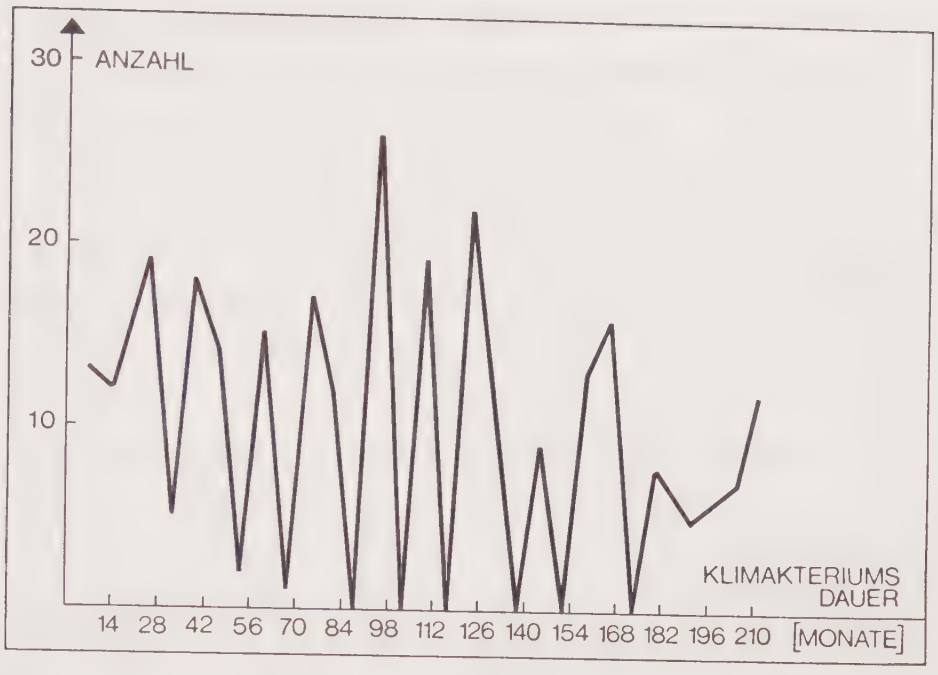

Abbildung 9: Beobachtete Häufigkeitsverteilung der Klimakteriumsdauer im Kollektiv der klimakterischen Frauen (Koll.13).

2. Mittelwertvergleiche und Bilirubinnormalbereiche

Der Vergleich der arithmetischen Mittel der Bilirubinwerte unter den oben aufgeführten Kollektivpaaren und der Vergleich der geometrischen Mittelwerte erbrachte die in Tabelle 1 wiedergegebenen Ergebnisse. Der arithmetische Mittelwert betrug im Gesamtkollektiv 0,66 mg % und hatte eine Standardabweichung von 0,24 mg %. Der geometrische Mittelwert lag in demselben Kollektiv bei 0,62 mg % und wies eine untere und obere Vertrauensgrenze von 0,32 bzw. 1,21 mg % auf.

Mit Hilfe des multiplen t-Tests wurde ermittelt, daß in den 4 Vergleichspaaren

2.1. (Männer - Frauen)
2.2. (menstruierende - klimakterische Frauen)
2.6. ("gesunde" - suspekte Frauen) und
2.7. (Medikamente - keine Medikamente)

ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl der arithmetischen als auch der geometrischen Mittelwerte besteht. Für die übrigen 3 Vergleichspaare muß, da der t-Test keine Signifikanz offenbarte, angenommen werden, daß die Differenz der Mittelwerte zufälliger Natur ist und ihr daher keine Bedeutung beigemessen werden kann. Am ausgeprägtesten ist der Unterschied der Bilirubinmittelwerte zwischen Männern und Frauen (Abb. 11 (siehe unter 3.1.)).

Der Bilirubinnormalbereich für "gesunde" Männer, errechnet aus dem arithmetischen Mittelwert ($N = \bar{x} \pm 2\ s$), erstreckt sich von 0,25 bis 1,21 mg %. Wird der geometrische Mittelwert der Berechnung zugrunde gelegt, reicht der Normalbereich von 0,38 bis 1,26 mg %. Die analogen Bilirubinnormalbereiche für das Kollektiv der "gesunden" Frauen liegen zwischen 0,18 und 1,06 mg % bzw. 0,32 und 1,07 mg %. Da die Verteilungsform der Bilirubinwerte bei beiden Geschlechtern am besten durch eine Log-Normalverteilung beschrieben werden kann (vgl. S. 13 und Abb. 4 und 5), dürfen die klinisch gültigen Normalbereiche auch nur auf der Basis der geometrischen Mittelwerte und ihrer Vertrauensgrenzen definiert und festgelegt werden (s. hierzu auch Diskussion S. 29 ff).

	Kollektiv	n	arithmetischer Mittelwert	Standardabweichung	geometrischer Mittelwert	untere und obere Vertrauensgrenzen	
2.1.	2 (sämtliche Männer)	1149	0,71	0,24	0,68	0,37	1,26
	7 (sämtliche Frauen)	599	0,56	0,21	0,53	0,28	1,01
2.2.	12 (menstruierende Frauen)	325	0,59	0,23	0,55	0,28	1,09
	13 (Frauen im Klimakterium)	274	0,53	0,17	0,51	0,29	0,91
2.3.	5 (überwiegend sitzend tätige Männer)	734	0,72	0,24	0,68	0,37	1,27
	6 (überwiegend körperlich tätige Männer)	415	0,70	0,23	0,67	0,36	1,24
2.4.	10 (überwiegend sitzend tätige Frauen)	344	0,56	0,20	0,53	0,28	1,00
	11 (überwiegend körperlich tätige Frauen)	255	0,57	0,21	0,54	0,28	1,02
2.5.	3 ("gesunde" Männer)	413	0,73	0,24	0,69	0,38	1,26
	4 (vorbelastete oder suspekte Männer)	443	0,72	0,25	0,68	0,36	1,29
2.6.	8 ("gesunde" Frauen)	111	0,62	0,22	0,59	0,32	1,07
	9 (vorbelastete oder suspekte Frauen)	314	0,55	0,19	0,53	0,29	0,96
2.7.	14 (Personen, die Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmittel einnehmen)	912	0,63	0,23	0,59	0,30	1,17
	15 (Personen, die keine Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmittel einnehmen)	836	0,70	0,24	0,66	0,35	1,24
2.8.	1 (Gesamtkollektiv)	1748	0,66	0,24	0,62	0,32	1,21

Tabelle 1 Alle Bilirubinwerte in mg/100 ml Serum.

3. Korrelationen

3.1. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Lebensalter

Im Gesamtkollektiv und in den Kollektiven 2 (sämtliche Männer) und 7 (sämtliche Frauen) zeigte sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Serumbilirubinspiegels vom Alter der untersuchten Personen. In Abbildung 10 ist die graphische Darstellung für das Ergebnis im Gesamtkollektiv wiedergegeben. Aus ihr geht deutlich hervor, daß der Bilirubinspiegel mit steigendem Alter bis zum 53. Lebensjahr fällt, um dann mit weiter fortschreitendem Alter wieder anzusteigen. Die Kurve in Abbildung 10 stellt die Resultante einer Fülle von Streuungswerten dar. Um falsche Rückschlüsse aus dem optischen Bild zu vermeiden, sei auf die geringe Schrittweite der Bilirubinwerte auf der Ordinate hingewiesen. Sie beträgt nur 0,02 mg %, und der gesamte Streuungsbereich erstreckt sich von 0,612 bis 0,705 mg %, d.h. über eine Differenz von nur 0,093 mg pro 100 ml Serum.

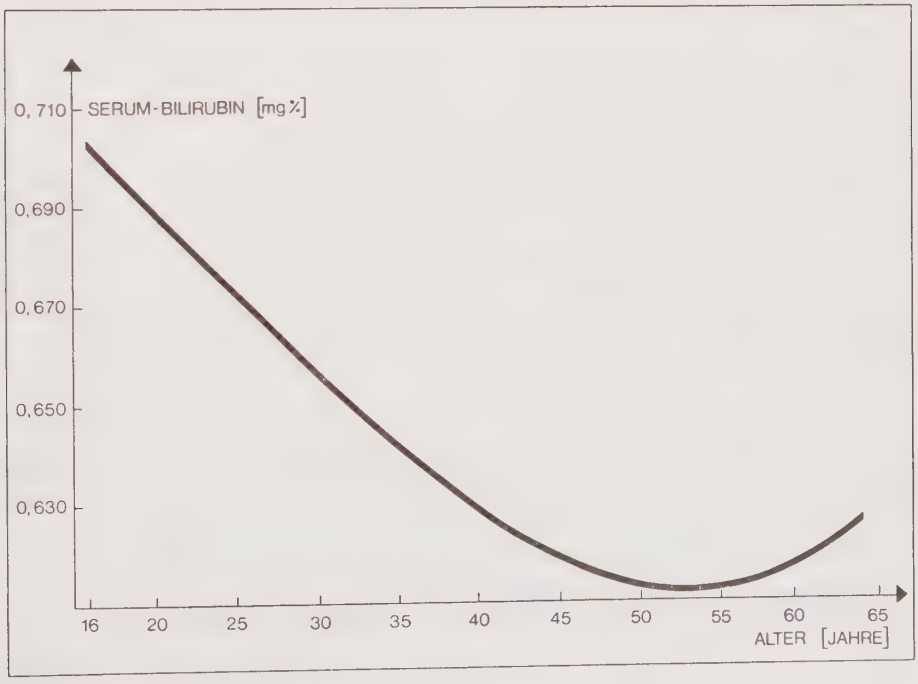

Abbildung 10: Abhängigkeit des Serumbilirubinspiegels vom Lebensalter der Personen im Gesamtkollektiv (Koll.1).

Diese Altersabhängigkeit des Bilirubinspiegels war im Kollektiv der Frauen ausgeprägter als in dem der Männer. Zum Vergleich diene die Abbildung 11, in der die Kurven für beide Kollektive verzeichnet sind. Aus dieser Abbildung geht auch hervor, daß der Bilirubinspiegel der Männer deutlich über dem der Frauen liegt, was schon der Mittelwertvergleich der Bilirubinwerte gezeigt hat (siehe oben unter 2.). Wie ferner die Kurve für das Kollektiv der Männer beweist, steigt bei ihnen der Bilirubinspiegel nicht mit dem 53. Lebensjahr wieder an, sondern fällt kontinuierlich bis zum 64. Lebensjahr ab, während der Wiederanstieg der Kurve im Frauenkollektiv deutlich ist.

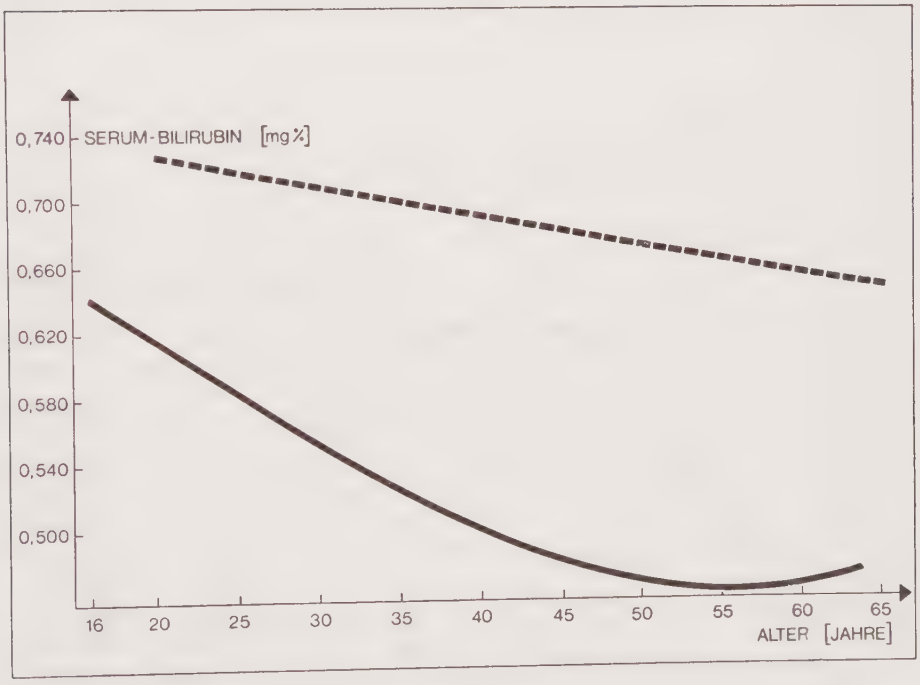

Abbildung 11: Abhängigkeit des Serumbilirubinspiegels vom Lebensalter der Personen im Männerkollektiv (gestrichelte Linie) und im Frauenkollektiv (ausgezogene Linie).

3.2. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Körpergewicht

Die Untersuchung, ob der Bilirubinspiegel im Serum mit steigendem Gewicht der Personen eine Veränderung erfährt, hat nur im Kollektiv 10 (überwiegend sitzend tätige Frauen) eine Abhängigkeit gezeigt. In sämtlichen anderen Kollektiven verlief diese Prüfung negativ, d.h. es war keine Abhängigkeit des Serumbilirubinspiegels vom Körpergewicht festzustellen. Wie aus Abbildung 12 zu entnehmen ist, steigt der Bilirubinspiegel im genannten Kollektiv mit Annäherung an das empirisch ermittelte Normalgewicht an, um mit zunehmendem Übergewicht wieder abzufallen. Ergänzend sei bemerkt, daß die Häufigkeitsverteilung der Untergewichte und der Übergewichte in diesem Kollektiv der Verteilungsform im Kollektiv 7 (alle Frauen) entsprach (Abb. 7).

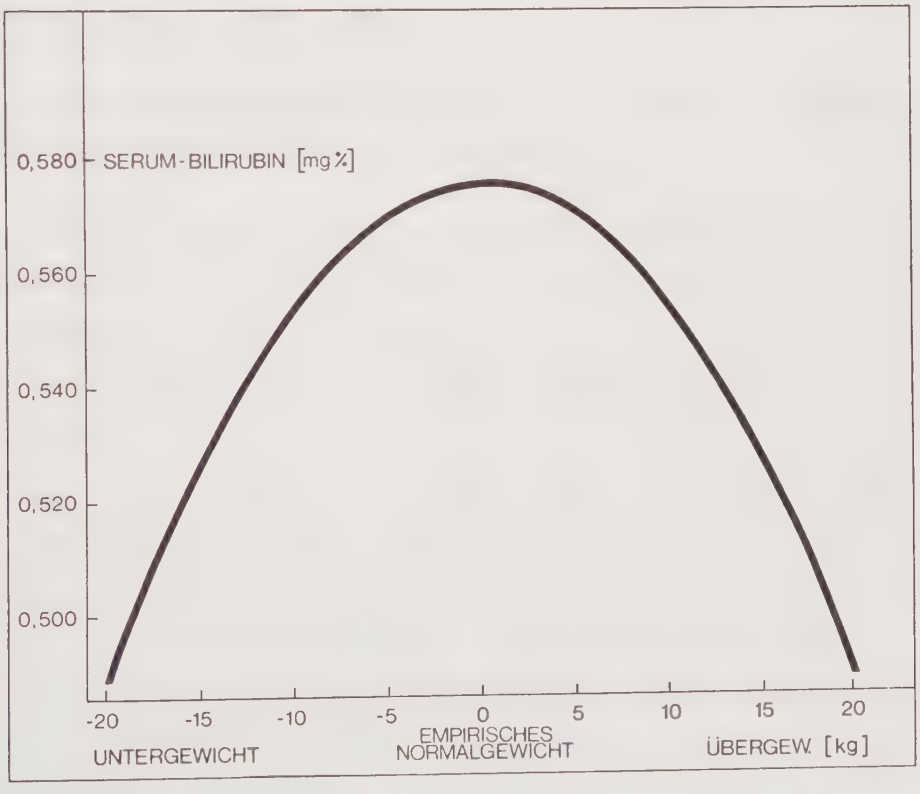

Abbildung 12: Abhängigkeit des Serumbilirubinspiegels vom Körpergewicht der überwiegend sitzend tätigen Frauen (Koll.10).

3.3. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom relativen Zyklustag

Bei dieser Untersuchung zeigte sich keine Abhängigkeit des Serumbilirubins vom relativen Zyklustag der menstruierenden Frauen.

3.4. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels von der Dauer des Klimakteriums

Mit fortschreitendem Klimakterium ändert sich das Serumbilirubin nicht signifikant.

IV. D I S K U S S I O N

1. Bilirubinmittelwertvergleiche

1.1. Bilirubinmittelwertvergleich zwischen dem Männer-Kollektiv und dem Frauenkollektiv

Sowohl der arithmetische als auch der geometrische Bilirubinmittelwert lag im Männerkollektiv deutlich höher als im Frauenkollektiv. Unter allen Mittelwertvergleichen wies dieser die größte Signifikanz auf. Die Abbildung 11 gibt hiervon einen optischen Eindruck.

In einer vergleichbaren Versuchsreihe fand BRODERSEN (2) an 114 Blutspendern ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p < 0{,}001$) zwischen den Bilirubinmittelwerten von Männern und Frauen. Sein Gesamtkollektiv setzte sich aus 61 Männern und 53 Frauen zusammen. Da er nicht das Gesamtbilirubin bestimmte, sondern das unkonjugierte Bilirubin, lagen seine Werte unter den hier gefundenen. Der mittlere Bilirubinwert betrug in seinem Männerkollektiv 0,40 mg % und 0,28 mg % im Frauenkollektiv. Eine Erklärung, worauf der beobachtete

Unterschied beruhen könnte, wird von BRODERSEN nicht gegeben. THOMPSON (31) untersuchte 1968 eine Gruppe von 40 Personen (Krankenhauspersonal), die er für klinisch gesund hielt und die keine Medikamente einnahmen. Das Kollektiv bestand aus 21 Männern und 19 Frauen. Die Bestimmung des Gesamtbilirubins erbrachte einen Mittelwert von 0,47 mg % im Männerkollektiv und im Frauenkollektiv einen Mittelwert von 0,38 mg %. Diesen Unterschied jedoch bezeichnete THOMPSON als nicht signifikant.

Auf das Problem der "Normalbereiche" in Verbindung mit der Auswahl der zu untersuchenden Kollektive wird noch gesondert eingegangen (s. S. 29 ff).

1.2. Bilirubinmittelwertvergleich zwischen den Kollektiven der menstruierenden und klimakterischen Frauen

Die Gegenüberstellung der mittleren Bilirubinkonzentrationen im Serum von menstruierenden und im Klimakterium befindlichen Frauen ergab einen signifikant höheren Wert bei den menstruierenden Frauen. Dieser Unterschied ist durch das höhere Lebensalter der klimakterischen Frauen zu erklären. Der Einfluß des Alters war oben unter 3.1. als ein Ergebnis dieser Arbeit eingehend beschrieben. Ob weitere Faktoren, eventuell solche hormoneller Art (z.B. Rückgang der Progesteron- bzw. Östrogenbildung im Klimakterium), hinzukommen, ist nach den durchgeführten Untersuchungen nicht zu entscheiden. Auch die Literatur gibt hier keine Anhaltspunkte.

1.3. Bilirubinmittelwertvergleich zwischen den Kollektiven der "gesunden" und der vorbelasteten Frauen

Im Vergleichspaar "gesunde" Frauen und vorbelastete oder suspekte Frauen ergab sich ein signifikanter

Unterschied der Bilirubinwerte derart, daß die "gesunden" Frauen einen höheren Mittelwert aufwiesen als die vorbelasteten Frauen. Da ein entsprechendes Ergebnis bei dem analogen Vergleich unter den Männern nicht festzustellen war, läßt sich dafür zunächst keine Erklärung finden.

1.4. Bilirubinmittelwertvergleich zwischen den Kollektiven der Personen, die Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmittel einnehmen bzw. nicht einnehmen

Bei dieser Untersuchung zeigte sich, daß diejenigen Probanden, die die genannten Medikamente einnahmen, einen signifikant niedrigeren Bilirubinspiegel hatten. Daraus könnte man zunächst folgern, daß die genannten Mittel die Hämoglobin abbauenden Enzyme hemmen, wodurch weniger Bilirubin entstände. In Wirklichkeit aber handelt es sich um einen gegenteiligen Effekt.

ROBERTS und PLAA (28) fanden, daß die Behandlung von Mäusen mit Phenobarbital den durch exogene Bilirubinapplikation erhöhten Serumspiegel signifikant senkte. Dabei zeigte sich, daß die Konzentration von Bilirubin in der Leber stark zunahm. Weiterhin war das Volumen der ausgeschiedenen Galle bei den behandelten Tieren wesentlich größer als bei den Kontrolltieren. Als Ursache für dieses Verhalten sahen ROBERTS und PLAA eine durch Phenobarbital erhöhte Konjugierung des Bilirubins an, ohne jedoch einen direkten Beweis erbringen zu können. Darüber hinaus zogen sie zwei weitere mögliche Gründe für diesen Effekt in Erwägung:
1. Der Bilirubinspiegel könnte dadurch gesenkt werden, daß Phenobarbital die Bindungsfähigkeit des Bilirubins an Plasmaproteine herabsetze oder
2. dadurch, daß die Aufnahme von Bilirubin in andere Gewebe erhöht werde.
Beide Möglichkeiten hielten die Autoren jedoch für nicht wahrscheinlich.

SCHMID, MARVER und HAMMAKER (29) kamen 1966 nach Versuchen an Ratten zu dem Schluß, daß die Ursache für die Senkung des Bilirubinspiegels durch Phenobarbital in einer Induzierung des Cytochrom P - 450 zu suchen sei. Es konnte in späteren Arbeiten tatsächlich festgestellt werden, daß bei Tieren nach Verabreichung von Phenobarbital der spezifische Gehalt der Lebermikrosomen an Cytochrom P - 450 gegenüber Kontrollen auf das Doppelte ansteigt (13). Das Cytochrom P - 450 ist an der zur Hydroxylierung von Metaboliten notwendigen Aktivierung des molekularen Sauerstoffs beteiligt (27). Weiterhin können nach Phenobarbitalapplikation morphologische Veränderungen an den Leberzellen sichtbar gemacht werden (9, 15, 21, 25). Vor allem kommt es zu einer deutlichen Vermehrung des endoplasmatischen Reticulums, die mit einer Steigerung der Proteinsynthese verbunden ist. Bei jungen Ratten genügte schon eine einmalige Applikation von Phenobarbital, um eine Lebervergrößerung anzuregen, die als eine echte Hypertrophie anzusehen ist. Diese Hypertrophie wird als eine Adaptation an ein übermäßiges Fremdstoffangebot angesehen. Auch läßt sich eine Leberregeneration nach Hepatektomie eindrucksvoll durch Phenobarbital beschleunigen (27).

Nach weiteren gezielten Untersuchungsreihen an Tieren konnten HARBISON und SPRATT (10) sowie CATZ und YAFFE (4, 5) zeigen, daß Phenobarbital die Glucuronyltransferasebildung, die für die Bilirubinkonjugation notwendig ist, induziert. HARBISON und RAMBOER (22) halten darüber hinaus einen direkten Einfluß des Phenobarbitals auf den Transport und die Ausscheidung des Bilirubins für möglich. An Ratten, die nachweislich einen Mangel an Glucuronyltransferase hatten und damit einen erhöhten Bilirubingehalt im Serum, konnte DE LEON (15) ebenfalls einen eindeutigen therapeutischen Effekt mit Phenobarbital aufweisen. Analoge Beobachtungen machten GARTNER und COHEN am Menschen (zitiert bei DE LEON).

Es ist in den letzten Jahren wiederholt der Beweis erbracht worden, daß Phenobarbital einen induktiven Effekt auf Enzyme ausübt, die Medikamente verstoffwechseln (1, 3, 6, 8, 20, 23, 24, 26, 34). Man erkannte, daß diese Enzyminduktion ein völlig unspezifischer Vorgang ist, der durch eine große Zahl von Arzneimitteln ausgelöst wird. Abhängig von der Höhe der Dosis und der Dauer der Behandlung vermehren sich zuerst diejenigen Enzyme, welche alle oxydierbaren Fremdstoffe abbauen, dann greift die induzierende Wirkung auch auf andere Enzyme, zum Beispiel hydrolysierende, reduzierende und auch Glucuronsäure transferierende über (27). Daraus ergibt sich zweifelsfrei der kausale Zusammenhang zwischen einer Phenobarbitalapplikation und der beschleunigten Bilirubinglucuronierung.

YAFFE (33) und CRIGLER (7) erzielten an zwei Patienten mit schwerer nicht hämolytischer Hyperbilirubinämie durch eine länger dauernde Behandlung mit Phenobarbital therapeutische Erfolge: Der Bilirubinspiegel der Patienten konnte erheblich gesenkt werden. Auch diese Autoren betrachteten die Enzyminduktion als Ursache für den Erfolg. 1968 berichtete MAURER (17) von der Entdeckung, daß die Kinder von 12 Frauen, die zwei Wochen lang vor der Entbindung mit Phenobarbital behandelt wurden, postnatal einen signifikant niedrigeren Bilirubinspiegel hatten als Vergleichskinder. Entsprechende Beobachtungen machte RAMBOER (22).

THOMPSON (31) schließlich bemerkte an 38 mit Phenobarbital behandelten Epileptikern, daß diese im Vergleich zu Kontrollpersonen einen wesentlich niedrigeren Bilirubingehalt im Serum aufwiesen. Sowohl MAURER als auch THOMPSON führten das Beobachtete auf eine Induktion der Glucuronyltransferase zurück.

Es war oben hervorgehoben worden, daß diese am Beispiel des Phenobarbitals beschriebene Enzyminduktion auch durch viele andere Medikamente hervorgerufen

wird. Für Hexobarbital, Glutethimid, Meprobamat und Phenylbutazon ist die Enzyminduktion ebenfalls nachgewiesen (27). Alle diese weitverbreiteten Medikamente gehören zur Gruppe der Schmerz-, Schlaf- und Beruhigungsmittel. Es muß zwar berücksichtigt werden, daß in der vorliegenden Untersuchung die Probanden nicht nach dem Namen ihrer Medikamente gefragt wurden, auf der anderen Seite aber darf man aufgrund der Erfahrung annehmen, daß gerade die genannten Mittel einen nicht unerheblichen Prozentsatz unter den betreffenden Medikamenten ausmachen und daher für die Senkung des Bilirubinspiegels verantwortlich gemacht werden können. Weiterhin ist zu vermuten, daß sich unter der Gruppe der Schmerz-, Schlaf- und Beruhigungsmittel noch eine Reihe weiterer Substanzen befindet, die den gleichen induktiven Effekt besitzen.

Abschließend sei zum Thema der Bilirubinmittelwertvergleiche noch einmal darauf hingewiesen, daß die Art der beruflichen Tätigkeit (überwiegend sitzend - überwiegend körperlich) keinen signifikanten Einfluß auf den Serumbilirubinspiegel hat, weder bei Männern noch bei Frauen.

2. Bilirubinnormalbereiche

Der Sinn einer Normalbereichsermittlung liegt darin, ein Kriterium zur Unterscheidung von Gesunden und Kranken zu gewinnen. Die Normalität jedoch ist in der Medizin ein nicht einheitlich definierter Begriff (14, 16, 18, 30). Darüber hinaus bereitet eine exakte Grenzziehung zwischen normalen und pathologischen Werten sehr oft nicht unerhebliche Schwierigkeiten. Meist besteht ein mehr oder weniger breiter Grenzbereich, in dem sich noch normale und schon pathologische Werte überschneiden. Je breiter dieser Bereich ist, um so größer ist der Unsicherheitsfaktor. In der vorliegenden Arbeit ist der Normalbereich ma-

thematisch so definiert, daß 95 % der Bilirubinwerte aus einem Kollektiv "Gesunder" innerhalb der angegebenen Grenzen liegen.

Häufig werden bei der Ermittlung von Normalwerten methodische Fehler gemacht (14). Ein wesentlicher Fehler ist der, daß nur selten ausreichend große und vor allem repräsentative Kollektive zur Verfügung stehen. Oft dienen Angehörige des Klinikpersonals als Normalpersonen, ohne daß eine eingehende klinische Untersuchung derselben stattgefunden hat. Vielfach werden wesentliche Variable wie Geschlecht, Alter und Körpergewicht vernachlässigt, oder es fehlt eine präzise Standardisierung der Versuchsanordnung. Weiterhin werden Normalwerte gern an Blutspendern ermittelt. Diese bilden zwar oft größere Kollektive, jedoch keine repräsentativen. In Bezug auf Geschlecht und Alter handelt es sich meist um eine Selektion, nach der Gesundheit der Spender wird nicht ausreichend geforscht.

Zur Errechnung eines Mittelwertes und damit eines Normalbereiches ist es wichtig, die Verteilungsform der Meßwerte zu kennen, denn daraus ergibt sich erst die Zulässigkeit eines arithmetischen bzw. geometrischen Mittelwertes. Liegt eine logarithmische Normalverteilung zugrunde, ist allein die Angabe eines geometrischen Mittelwertes statthaft. Es konnte in der Literatur kein Hinweis darauf gefunden werden, daß schon einmal die Bilirubinverteilungsform an einem repräsentativen Kollektiv Gesunder untersucht wurde. Daher ist der Bilirubinnormalbereich, wie er in der Literatur (11, 19) angegeben ist, offenbar in der Annahme, daß eine Normalverteilung der Bilirubinwerte vorliege, vom arithmetischen Mittelwert ausgehend berechnet worden. Daß dieses Vorgehen nicht zulässig ist, zeigt die in Tabelle 1 zu findende Differenz der arithmetischen und geometrischen Mittelwerte, mit der eine Verschiebung der Normalbereiche verbunden ist.

In der vorliegenden Untersuchung konnten die beschriebenen Fehlerquellen vermieden werden und eine Anzahl weiterer Faktoren berücksichtigt werden, die einen Einfluß auf den Bilirubinspiegel haben bzw. haben könnten. Hier sind insbesondere Geschlecht, Alter und Körpergewicht der Probanden zu nennen. Aus einem Gesamtkollektiv von 1748 Personen, das als repräsentativ für die arbeitende Bevölkerung einer Großstadt zu bezeichnen war, wurde, ausgehend von Anamnese und Untersuchungsbefund, je ein Kollektiv "gesunder" Männer und Frauen ermittelt. In diesen Kollektiven wurden die Verteilungsformen der Bilirubinwerte geprüft. Dabei zeigte sich eine logarithmische Normalverteilung. Daraus ergab sich, daß die Berechnung des Normalbereiches allein auf der Basis logarithmierter Bilirubinwerte erfolgen durfte. Bei den Ergebnissen wurden jedoch auch die arithmetischen Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen aufgeführt, um die Differenz der Werte und die Verschiebung der Normalbereiche zu demonstrieren.

Weiterhin war die Frage interessant, ob für beide Geschlechter und alle Altersklassen ein einheitlicher Normalbereich des Bilirubinspiegels angegeben werden kann. Wie oben unter 1.1. bereits dargelegt, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den geometrischen Mittelwerten bei Männern und Frauen. Bei den "gesunden" Männern beträgt der Wert 0,69 mg %, bei den "gesunden" Frauen 0,59 mg %. Daraus errechneten sich die Normalbereiche für Männer und Frauen wie folgt :

Männer: 0,38 - 1,26 mg %
Frauen: 0,32 - 1,07 mg %.

Das führt zu dem Schluß, daß ein einheitlicher Normalbereich für Männer und Frauen nicht aufrechterhalten werden kann. Gerade die klinisch wichtige obere Grenze des Normalbereiches differiert um

0,19 mg % und damit besonders stark. Der in der Literatur (19) angegebene Normalwert von 0,3 - 1,1 mg % trifft annähernd für Frauen, keineswegs aber für Männer zu.

Wie aus den Ergebnissen dieser Arbeit hervorging, besteht eine signifikante Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Lebensalter. Diese Abhängigkeit ist, absolut gesehen, jedoch so gering, daß sie bei der Angabe des Normalbereiches unberücksichtigt gelassen werden darf. Faktoren wie Körpergewicht und Körpergröße verändern den Normalbereich ebenfalls nicht. Auch der Menstruationszyklus nimmt keinen Einfluß.

3. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Lebensalter

Wie bereits dargelegt und wie sich aus den Abbildungen 10 und 11 deutlich erkennen läßt, besteht eine signifikante Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Lebensalter der Art, daß mit steigendem Alter der Bilirubinspiegel abfällt. Dieser Abfall ist jedoch, absolut gesehen, sehr klein. Er konnte aufgrund der großen Zahl der Untersuchten aber mit Sicherheit erkannt werden. Klinisch ist dieses Ergebnis bedeutungslos, da die Differenzen im Fehlerbereich der Methode liegen. Dennoch ist die gefundene Abhängigkeit von theoretischem Interesse.

Nach den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen ist es nicht möglich, einen gesicherten kausalen Zusammenhang aufzudecken. Es handelt sich hier um eine Gemeinsamkeitskorrelation nach der Definition von KOLLER (12), da gemeinsame Abhängigkeiten von dritten Größen bestehen, z.B. von einer Vielzahl genetischer, hormoneller und alimentärer Faktoren, deren Wirkung im einzelnen nur schwer oder gar nicht prüfbar ist (14). Trotzdem sollen mögliche Ursachen erörtert werden, auf welche sich die Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Lebensalter zurückführen

lassen könnte. Zunächst kann darauf hingewiesen werden, daß die Stoffwechselvorgänge bei alten Menschen generell langsamer ablaufen als bei jüngeren. Die Tätigkeit des blutbildenden Apparates läßt nach. Die Ausdehnung des roten Knochenmarkes spiegelt dessen Aktivität wider (19). Da der Markraum mit steigendem Alter immer mehr durch Fett- und Gallertgewebe ausgefüllt wird, ist dies ein sicheres Zeichen für eine abnehmende Erythropoese. Die Zellzahl im peripheren Blut aber ändert sich nicht. Es muß also die Lebensdauer der Erythrocyten verlängert und ihr Abbau verlangsamt sein, so daß weniger Bilirubin als Abbauprodukt des Hämoglobins anfällt und der Serumbilirubinspiegel absinkt.

Sicher läßt auch die Tätigkeit der Leber nach, so daß eine verlangsamte Glucuronidierung und damit Elimination des Bilirubins resultiert. Wenn von diesen beiden gegensätzlichen Vorgängen die Leberfunktion weniger eingeschränkt wird als die Knochenmarksfunktion, so muß schließlich eine Herabsetzung des Serumbilirubinspiegels die Folge sein. Der Wiederanstieg der Kurve im höheren Alter könnte durch eine vermehrt ins Gewicht fallende Einschränkung der Leberfunktion erklärt werden.

Nicht außer Betracht gelassen werden darf die Tatsache, daß die Menschen mit zunehmendem Alter im allgemeinen mehr Medikamente einnehmen. Unter diesen spielen gerade die Schmerz-, Schlaf- und Beruhigungsmittel eine nicht unerhebliche Rolle, und die Barbiturate sind hier wiederum an erster Stelle zu nennen. Für die Schlafmittelgruppe, insbesondere das Phenobarbital, haben HARBISON (10), DE LEON (15), YAFFE (33) und andere nachgewiesen, daß sie einen deutlich senkenden Effekt auf den Bilirubinspiegel ausübt. Gleiches ist für Meprobamat, Phenylbutazon und andere Medikamente mit vergleichbaren Wirkungen nachgewiesen worden (27). Dieser Beobachtung liegt eine Induktion

der Glucuronyltransferase zugrunde, durch die die Bilirubinkoppelung und die Bilirubinausscheidung beschleunigt werden. (Näheres siehe unter Punkt 1.4.). Der steilere Abfall der Kurve im Frauenkollektiv, verglichen mit dem Kurvenverlauf im Männerkollektiv, mag auf einem Übergewicht eines der genannten Faktoren beruhen.

Anläßlich einer Untersuchung an 114 Blutspendern im Jahre 1963 führte BRODERSEN (2) Bestimmungen des indirekt reagierenden Serumbilirubins durch. Er kam zu dem Schluß, daß keine Abhängigkeit zwischen dem Lebensalter und der Bilirubinkonzentration im Serum bestehe. Die Gruppe der von BRODERSEN Untersuchten war offensichtlich zu klein, als daß sie eine signifikante Abhängigkeit hätte zeigen können, wie ein Vergleich mit dem in dieser Untersuchung erzielten Ergebnis zeigt. Die Tatsache, daß BRODERSEN das unkonjugierte Bilirubin bestimmte und nicht das Gesamtbilirubin, dürfte kaum ins Gewicht fallen, da der weitaus überwiegende Teil des Serumbilirubins gerade aus dem unkonjugierten besteht. Die Diskrepanz der Ergebnisse erweist, wie wichtig es ist, derartige Untersuchungen an möglichst großen und repräsentativen Kollektiven durchzuführen, wenn wirklich sichere Resultate erzielt werden sollen. Daß Blutspender nur mit Einschränkungen als Normalpersonen angesehen werden dürfen, war unter 2. bereits dargelegt.

4. Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Körpergewicht

Welche Bedeutung dieser Abhängigkeit im Kollektiv der überwiegend sitzend tätigen Frauen zukommt, ist schwer zu beurteilen. In den übrigen 14 Kollektiven bestand eine solche Beziehung nachweislich nicht. Es kann daher nur ein dem genannten Kollektiv eigentümlicher Einfluß für dieses Ergebnis verantwortlich gemacht werden. Die Häufigkeitsanalyse und der Test auf Normalvertei-

lung haben gezeigt, daß eine abnorme Verteilung der Körpergewichte in diesem Kollektiv nicht vorlag, d.h. extreme Über- oder Untergewichte waren nicht häufiger als in anderen Kollektiven. Die Art der beruflichen Tätigkeit kann sicher nicht, wenigstens nicht allein, verantwortlich gemacht werden, da sich sonst ein analoges Ergebnis auch im Kollektiv der sitzend tätigen Männer gezeigt hätte.

Es scheint an dieser Stelle angezeigt, auf einen Punkt hinzuweisen, der bei der Beurteilung solcher Resultate von Wichtigkeit ist. Man halte sich stets vor Augen, daß die Signifikanz der Ergebnisse einer statistischen Untersuchung nur eine statistische Signifikanz ist und daß diese sich bedeutend von einer biologischen Signifikanz unterscheiden kann. Letztere läßt sich weniger exakt mit mathematischen Mitteln erfassen und ist mehr der individuellen Beurteilung unterworfen. Das oben genannte Ergebnis der Prüfung auf Abhängigkeit der Bilirubinkonzentration vom Körpergewicht gibt ein gutes Beispiel für diese Diskrepanz zwischen statistischer und biologischer Signifikanz.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

1748 Werktätige - 1149 Männer und 599 Frauen - wurden zur Erfassung unerkannter Leberschäden untersucht. Es wurden sehr detaillierte Anamnesen erhoben, klinische Untersuchungen vorgenommen und das Gesamtbilirubin im Serum bestimmt. Die Bilirubinmessungen erfolgten nach der von L. JENDRASSIK und P. GROF angegebenen Methode. Es wurde der Einfluß von Lebensalter, Körpergewicht und Geschlecht auf das Serumbilirubin geprüft. Weiterhin wurde die Abhängigkeit des Bilirubinspiegels von der Klimakteriumsdauer, dem Zyklustag, der Art der beruflichen Tätigkeit und der Einnahme bestimmter Medikamente untersucht. Die statistischen Berechnungen führten zu folgenden Ergebnissen :

1. Die Verteilungsform der Bilirubinwerte kann am besten durch eine Log-Normalverteilung beschrieben werden. Daher darf der Normalbereich nur auf der Basis der logarithmierten Bilirubinwerte errechnet werden. Auf diese Weise ergeben sich folgende Grenzbereiche:

   Männer : 0,38 - 1,26 mg %
   Frauen : 0,32 - 1,07 mg %.

2. Männer haben signifikant höhere Bilirubinwerte als Frauen.

3. Klimakteriumsdauer und Zyklustag haben keinen Einfluß auf den Bilirubinspiegel.

4. Bei beiden Geschlechtern ist eine signifikante Abhängigkeit des Bilirubinspiegels vom Lebensalter nachweisbar.

5. Das Ausmaß der körperlichen Aktivität im Beruf hat keinen Einfluß auf das Serumbilirubin.

6. Häufige oder regelmäßige Einnahme von Schmerz-, Schlaf- oder Beruhigungsmitteln senkt den Bilirubinspiegel bei beiden Geschlechtern signifikant.

L I T E R A T U R

1. Bilirubin, Phenobarbital and the Liver. (Editorial)
New Eng. J. Med. 277 : 1370 - 71, 21 Dec. 1967

2. BRODERSEN, R.
Normal Bilirubin Concentration and the Occurrence of Other Bile Pigments in Human Blood Sera.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15 : 523 - 28, 1963

3. BURNS, J. J.
Implications of Enzyme Induction for Drug Therapy.
Am. J. Med. 37 : 327 - 31, 1964

4. CATZ, C., YAFFE, S.J.
Pharmacological Modification of Bilirubin Conjugation in Newborn.
Am. J. Dis. Child. 104 : 516, 1962

5. CATZ, C., YAFFE, S.J.
Pharmacological Modification of Bilirubin Conjugation in Newborn.
II. Clearance Studies. Presented at Annual Meeting of Western Society for Pediatric Research, Seattle, Washington, Nov. 11 and 12, 1963

6. CONNEY A.H., C. DAVISON, R. GASTEL, J.J. BURNS
Adaptive Increase in Drug Metabolizing Enzymes Induced by Phenobarbital and Other Drugs.
J. Pharmacol. exp. Ther. 130 (1960), 1

7. CRIGLER, J.F., Jr. and GOLD, N.J.
Effects of Sodium Phenobarbital on Metabolism of Bilirubin - ^{3}H and ^{14}C in Infant with Congenital Nonhemolytic Jaundice and Kernicterus.
J. Clin. Investigation 46 : 1047, 1967

8. ERNSTER, L., and ORRENIUS, S.
Substrate - induced Synthesis of the Hydroxylating Enzyme System of Liver Microsomes.
Fred. Proc. 24 : 1190, 1965

9. FOUTS, J.R., L.A. ROGERS

Morphological Changes in the Liver Accompanying Stimulation of Microsomal Drug Metabolizing Enzyme Activity by Phenobarbital, Chlordane, Benzpyrene or Methylchloranthrene in Rats.

J. Pharmacol. exp. Ther. 147 (1965), 112

10. HARBISON, R.D.

Disappearance of Plasma Bilirubin Fractions in the Rat after Phenobarbital.

Arch. Int. Pharmacodyn 172 : 32 - 36, Mar 1968

11. HENNING, N.

Klinische Laboratoriumsdiagnostik, 3. Auflage

Verlag Urban und Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1966

12. KOLLER, S.

Typisierung korrelativer Zusammenhänge.

Metrika 6,65 (1963)

13. KRATZ, F.

Zur Frage der Entgiftung von Fremdstoffen durch die Leber.

Dtsch. med. Wschr. 93, 2495 - 2498 (1968)

14. LAUDAHN, G., E. HARTMANN, E.M. ROSENFELD, H. WEYER, H.W. MUTH

Normalwerte der Serum-Transaminasen bei Verwendung substratoptimierter Testansätze zur Aktivitätsmessung.

Klin. Wschr. 48, 838 - 847 (1970)

15. DE LEON, A., GARTNER, L.M., ARIAS, I.M.

Effect of Phenobarbital on Hyperbilirubinemia in Glucuronyl Transferase Deficient Rats.

J. Lab. and Clin. Med. 70 : 273 - 78, 1967

16. MAINLAND, D.

Normal Values in Medicine

Ann. N.Y. Acad. Sci. 161, 527 (1969)

17. MAURER, H.M.

Reduction in Concentration of Total Serum-Bilirubin in Offspring of Women Treated with Phenobarbitone during Pregnancy.

Lancet 2 : 122 - 24, 20 Jul. 1968

18. Mc CAMMON, R.W.

The Concept of Normality

Ann. N.Y. Acad. Sci. 134, 559 (1966)

19. MÜLLER-SEIFERT

Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.

69. Auflage, Verlag von J.F. Bergmann, München 1966

20. ORRENIUS, S., J.L.E. ERICSSON, L. ERNSTER

Phenobarbital-induced Synthesis of the Microsomal Drug Metabolizing Enzyme System.

J. Cell. Biol. 25 (1965), 627

21. ORRENIUS, S., and ERICSSON, J.L.E.

Enzyme Membran Relationship in Phenobarbital Induction of Synthesis of Drug Metabolizing Enzyme Systems and Proliferation of Endoplasmic Membranes.

J. Cell. Biol. 28 : 181, 1966

22. RAMBOER, C., R.P.H. THOMPSON, R. WILLIAMS

Controlled Trials of Phenobarbitone Therapy in Neonatal Jaundice.

Lancet 1969 / I, 966 - 968

23. REMMER, H.

Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermikrosomen unter dem Einfluß von Luminal.

Naunyn - Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 235 (1959), 279

24. REMMER, H.

Drugs as Activators of Drug Enzymes.

Proc. First Internat. Pharmacol. Meeting, 6 : 235 - 56, 1962

25. REMMER, H., H.J. MERKER

Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischem Reticulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital (Luminal).

Klin. Wschr. 41 (1963) 276

26. REMMER, H.

Vermehrte Glucuronidierung von Sulfadimethoxin während und nach Phenobarbitalbehandlung bei Ratten.

Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 247 : 461-68, 1964

27. REMMER, H.

Die Induktion arzneimittelabbauender Enzyme im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle durch Pharmaka.

Dtsch. med. Wschr. 92, 2001 (1967)

28. ROBERTS, R.J.

Effect of Phenobarbital on the Excretion of an Exogenous Bilirubin Load.

Biochem. Pharmacol. 16 : 827 - 35, May 1967

29. SCHMID, R.

Enhanced Formation of Rapidly Labelled Bilirubin by Phenobarbital:
Hepatic Microsomal Cytochromes as a Possible Source.

Biochem. Biophys. Res. Commun 24 : 319 - 28, 12. Aug. 1966

30. SIMONSON, E.

The Concept and Definition of Normality.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 134, 541 (1966)

31. THOMPSON, R.P.H., EDDLESTON, A.L., WILLIAMS, R.

Low Plasma-Bilirubin in Epileptics on Phenobarbitone.

Lancet 7584 : 21 - 22 (1969/I)

32. WEBER, E.
Grundriß der biologischen Statistik.
6. Auflage, Gustav Fischer Verlag,
Stuttgart 1967

33. YAFFE, S.J., LEVY, G., MATSUZAWA, T., BALIAH, T.
Enhancement of Glucuronide-Conjugating Capacity in Hyperbilirubinemic Infant due to Apparent Enzyme Induction by Phenobarbital.
New Eng. J. Med. 275 : 1461 - 66, 1966

34. ZEIDENBERG, P., ORRENIUS, S., and ERNSTER, L.
Increase in Levels of Glucuronylating Enzymes and Associated Rise in Activities of Mitochondrial Oxidative Enzymes upon Phenobarbital Administration in the Rat.
J. Cell. Biol. 32 : 528, 1967

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. G. L A U D A H N

für die Überlassung des Themas und
die hilfreiche Überwachung der Arbeit.

Herrn Dr. E. H A R T M A N N

danke ich für seine Unterstützung bei
den statistischen Berechnungen.

L e b e n s l a u f

Am 24. Oktober 1944 wurde ich, Manfred Ernst Stefan K r a u s e , als viertes Kind des damaligen Regierungsrates, heutigen Finanzpräsidenten Dr. iur. Erich Krause und seiner Frau Irmgard, geborene Bergmann, in Ilmenau/Thüringen geboren. Nach vier Grundschuljahren besuchte ich von 1955 an das Humanistische Gymnasium zu Berlin-Steglitz, wo ich 1964 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend begann ich mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich am 11. August 1970 mein Staatsexamen mit der Note "sehr gut".